

Guide to the treatment of obesity proposed by the American endocrine society in 2015

Jian-qiong Zhang¹, Liang Xu², Yu-qiang Mi³

¹Graduate School of Medical University of Tianjin, Tianjin, China

²The Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin, China

³The Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin Hepatopathy Research Institute, Tianjin, China

Received: May 06, 2015

Accepted: June 03, 2015

Published: Sep 16, 2015

DOI:10.14725/gjems.v2n1.a1186 **URL:**<http://dx.doi.org/10.14725/gjems.v2n1.a1186>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

With the improvement of living standards, the incidence of obesity in China is increasing year by year. A series of diseases caused by obesity, such as hypertension, coronary heart disease, diabetes, nonalcoholic fatty liver disease and other diseases, is gradually increasing, which poses serious harm to people's health. Meanwhile, the treatment of obesity has attracted much attention. Diet, exercise and behavior intervention are the main methods of controlling obesity. However, by the influence of various factors, some patients have difficulties to achieve the purpose of reducing weight through the methods mentioned above. The American endocrine society proposes drug treatment of obesity and makes a certain requirement for the standard treatment. It provides a thought for the treatment of obesity due to nonalcoholic fatty liver disease.

Key words

Obesity; Drug treatment

2015 美国内分泌学会关于肥胖的药物治疗指南解读

张舰琼¹, 徐 亮², 宓余强³

¹天津医科大学研究生院, 天津, 中国

²天津市第二人民医院中西医结合科, 天津, 中国

³天津市第二人民医院中西医结合科, 天津市肝病研究所, 天津, 中国

通讯作者: 宓余强, E-mail: yuqiangmi68@163.com

【摘要】随着生活水平的提高, 肥胖症在中国的发病率逐年升高。由肥胖引发的一系列疾病, 如高血压、冠心病、糖尿病、非酒精性脂肪肝病等疾病的发病率也在逐渐增加, 严重危害人们的身体健康, 因此对于肥胖的治疗备受关注。饮食、运动及行为干预治疗是主要的控制肥胖的方法。但受各种因素的影响, 有些患者很难通过饮食、运动及行为干预治疗达到减轻体重的目的, 对于此类患者, 可以适当的进行药物治疗。2015年美国内分泌学会针对肥胖患者的药物治疗提出了新的建议, 对规范化治疗肥胖作出了一定要求。对肥胖相关的非酒精性脂肪肝病的治疗提供了新思路。

【关键词】肥胖; 药物治疗

如今, 肥胖是全球性的健康问题。肥胖可以引发多种相关的疾病, 如高血压, 冠心病、脑血管疾病、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、女性月经不调、睡眠呼吸暂停综合征等。还能增加人们患恶性肿瘤的机

率。肥胖相关的代谢综合征如高血糖、高甘油三酯血症和高血压等严重影响人们的生活质量及健康,因此,肥胖的治疗需得到重视。减轻体重是一种可以改善与肥胖相关的风险因素及肥胖合并症患者的健康的方法。关于减肥的治疗方法有许多种,虽然以饮食、运动及行为干预治疗为主导的治疗方法对大部分患者疗效显著。但有些患者却很难通过这种方式达到预期的减肥目的。2015年美国内分泌学会制定的肥胖药物治疗指南^[1]提出在饮食、运动及行为干预治疗的基础上可行药物治疗。肥胖相关的药物治疗方法在2002年《肥胖症的药物治疗与展望》及2003年《肥胖测量方法的评估及治疗现状》等有所提及,但所提到的治疗药物没有更新。本指南主要由美国波士顿大学医学院及波士顿医疗中心、威尔康奈尔医学院、丹佛健康医疗中心、布莱根妇女医院、预防医学部门、意大利博格尼亚大学等共同编撰完成,是2015年首部肥胖药物治疗指南。此指南就肥胖的药物规范化治疗提出了新的建议。本文将对美国内分泌学会指南中提出的重要建议进行归纳总结如下:

1 超重及肥胖患者的药物治疗选择及应用

1.1 药物治疗应作为辅助治疗 对于所有 $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ 的肥胖患者,饮食、运动及行为干预治疗作为主要的治疗方法;对于 $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$ 有合并症或者 $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ 的肥胖患者,可应用药物治疗,但饮食、运动及行为干预治疗仍是有效的控制肥胖的方法;针对 $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ 有合并症或 $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ 者,外科减肥手术是合适的辅助疗法。饮食、运动及行为干预治疗要求患者尽可能减少食物的摄入并增加运动。药物治疗可以增强患者对行为改变的依赖,使那些最初不易运动的患者运动变得越来越容易,从而改善他们的生理功能。对于那些未能成功减轻及维持体重的肥胖患者和满足药物治疗适应证的患者均适宜进行药物治疗。(⊕ ⊕ ⊕)

减肥药物可以造成能量的负平衡,致使脂肪的吸收障碍,促进脂肪放大行为的改变,使患者摄入更少的热量。为了达到最大效能,药物治疗必须是在生活方式干预治疗的基础上进行,如果没有生活方式干预治疗,药物的减肥作用是有限的。指南强烈建议药物治疗作为辅助治疗,这也是由患者的价值观、喜好等决定的,药物治疗仅作为辅助治疗,可以尽量避免药物的副作用、减少患者的负担、降低昂贵的医药费用。

1.2 应用被认可的减轻体重的药物 为了促进体重的长期保持,指南建议用已被认可的减轻体重的药物来改善肥胖患者的合并症和增强患者对行为改变的依赖,从而提高 $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ 或 $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$ 合并有高血压、高血脂、2型糖尿病及阻塞性睡眠呼吸暂停患者的生理功能,促进其进行体力活动。(⊕ ⊕ ○○)虽然药物对上述疾病的辅助治疗是有效的,但没有哪种药针对上述某种疾病是一定有效的。在欧盟,慢性肥胖治疗的唯一药物是奥利司他。指南提倡所应用药物一定要经过严格的审查及大量的临床试验验证其有效性及安全性,以便给肥胖的治疗提供帮助。

1.3 合并有其他疾病患者的用药 为作出一个正确的用药决定,相较于短期的体重减轻,评审小组更重视避免患者的伤害。对于合并有顽固性高血压及心脏病的患者,指南不建议使用拟交感活性药芬特明及二乙胺苯丙酮。(⊕ ⊕ ⊕ ○)因这些药缺乏对大多数患者的安全性。芬特明及二乙胺苯丙酮会引起血压升高及心率增快,用药期间需严密监测有高血压病史的患者。5-羟色胺受体激动剂如氯卡色林可以应用在有高血压、心率失常、癫痫的患者。对于合并有抑郁症的患者,氯卡色林不是最好的选择,其可能会引起相应的5-羟色胺综合征,用芬特明/托吡酯比较合适,或者只用芬特明。奥利司他也是安全的。

1.4 定期评估应用药物的安全性及有效性 对于减轻体重的处方药物的安全性及有效性,应定期进行评估,在最初的3个月内至少每月1次,以后至少每3个月1次。(⊕ ⊕ ○○)这样可以监测药物的安全性及有效性。患者越重视体重减轻的项目,我们得到的结果越准确。减轻体重药物的各种副作用可以在早期检测到,并及时调整治疗。

1.5 药物的使用、停用或换用 如果减肥药对患者相当有效(3个月内体重减轻 $>5\%$)且安全,建议继续使用此药。如果认为无效(3个月内体重减轻 $<5\%$)或者任何时候有安全及耐受性的问题时,建议停药、换药或

参考其他的可选择的治疗方法。(⊕ ⊕ ⊕ ⊕) 如果减轻体重的药物效果可以达到减轻体重的目的, 仍需要继续进行药物治疗, 而不是如传统认为地达到减轻体重目的后就开始只用行为方式干预治疗控制, 以避免停药后发生体重反弹。

1.6 常用减肥药物的用量及用药原则 如果需要药物治疗作为生活方式干预治疗的辅助治疗, 在治疗有效和患者能耐受的基础上, 指南建议药物剂量由最初的剂量逐渐增加至推荐的治疗量, 但不能超过药物的最大剂量。(⊕ ⊕ ○ ○) 推荐剂量如下: 奥利司他 120mg tid; 芬特明/托吡酯 7.5mg/46mg qd; 氯卡色林 10mg bid; 纳曲酮/安非他酮 8mg/90mg 2片 bid; 利拉鲁肽 3.0mg SC qd。

奥利司他可以从 60mg tid 开始用, 临床观察显示这个剂量比安慰剂有更明显的减肥作用, 120mg 为推荐剂量, 没有临床数据表示更高的剂量是更有效且安全的, 故最大量不要超过 120mg。奥利司他可以用于治疗青少年肥胖。

对于芬特明及托吡酯控释片可以加大剂量, 可以从 3.75mg/23mg qd 开始维持 2 周, 如果患者能耐受, 逐渐增加至 7.5mg/46mg qd。如果 12 周后体重减轻小于 3% 的患者可以增加剂量至 11.25mg/69mg, 甚至到 15mg/92mg。应用托吡酯应逐渐减量 3~5 天后停药, 以避免因突然停药引起癫痫的发生。

氯卡色林推荐治疗量是 10mg bid, 在临床试验中 10mg bid 与 10mg qd 的效果是一样的。

纳曲酮/安非他酮推荐量为 8mg/90mg, 第 1 周早晨 1 片, 晚饭前 1 片。如果患者能耐受, 在第 3 周时增加至早晨 2 片, 第 4 周时增加至最大剂量晚饭前 2 片, 每天 2 次。如果在增加剂量的过程中患者出现恶心等不适, 不能再增加剂量, 直至患者能耐受。如果经过 12 周治疗后, 患者体重减轻 <5%, 应暂时停药。

利拉鲁肽起始剂量为 0.6mg SC qd, 可以每周增加 0.6mg 直至最大剂量 3.0mg。如果在增加剂量的过程中患者出现恶心等不适, 不能再增加剂量, 直至患者能耐受。

没有关于芬特明和其他拟交感活性药不同剂量单药治疗的数据, 因此芬特明和安非拉酮每天剂量分别不能超过 30mg 和 75mg。

1.7 合并有 2 型糖尿病肥胖患者的药物治疗 对于合并有 2 型糖尿病的肥胖及超重患者, 指南建议应用治疗糖尿病的药物, 这些药物有助于减轻体重(例如 GLP-1 类似物如艾塞那肽、利拉鲁肽及 SGLT-2 抑制剂)。也可以应用治疗 2 型糖尿病及肥胖的一线药二甲双胍。(⊕ ⊕ ⊕ ○) 但二甲双胍和 GLP-1 类似物对于伴随行为干预治疗的患者, 实际减重效果不清楚。

1.8 合并心血管疾病的肥胖患者 对于合并心血管疾病的肥胖患者想要通过药物治疗减轻体重者, 建议用非拟交感药如氯卡色林或奥利司他等。(⊕ ○ ○ ○) 这些药相对芬特明及托吡酯在升高血压及加快心率方面的风险较低。氯卡色林可以减缓心率及降低血压。

2 具有合并症的肥胖患者合并症治疗中引起体重增加的药物的应用及其多选择性

2.1 合并有 2 型糖尿病的肥胖或超重患者 对于合并有 2 型糖尿病的肥胖或超重患者, 指南认为能减轻体重及维持体重的药物作为治疗的一线 and 二线药物。临床医生应该和患者探讨降糖药对体重的影响, 考虑降糖药的作用是保持体重还是减轻体重。(⊕ ⊕ ⊕ ○) 体重增加与糖尿病治疗息息相关。患者可以在短期(3~6 个月内)通过最初的胰岛素、磺脲类及其他的胰岛素增敏剂治疗使体重增加 10kg。糖尿病预防项目的糖耐量异常的参与者在服用二甲双胍(850mg bid)后体重比安慰剂对照组降低 2.1kg。最初的一项研究表明西格列汀联合二甲双胍与吡格列酮相比分别使体重降低 1.4kg 和 3.0kg。一项回顾性研究表明, 西格列汀平均使体重降低 1.1kg, 胰岛素平均使体重增加 0.6kg。

经过 1 年试验, 格列美脲片 8mg 会增加体重 1.12 kg, 糖化血红蛋白降低 0.51%, 利拉鲁肽两种不同剂量 1.2mg 与 1.8mg 分别减轻体重 2.05kg、2.45kg, 糖化血红蛋白分别降低 0.84% 和 1.14%。GLP-1 激动剂可

以使糖化血红蛋白降低 1%。DPP-4 抑制剂如西格列汀、维达列汀也可以降低糖化血红蛋白水平，比二甲双胍降低血红蛋白水平稍低，但胃肠道反应小，降血糖效应与胰岛素增敏剂类似。普兰林肽作为胰岛素的辅助治疗也可以引起体重降低。

运动辅助用药，单用胰岛素及药物促进胰岛素分泌降血糖治疗是很有必要的。优先选择二甲双胍、肠泌素药物及 SGLT-2s 类药物，可以降低运动相关的低血糖，增加 2 型糖尿病患者运动的有效性及安全性，从而达到减轻体重的重要策略。

2.2 合并有 2 型糖尿病的肥胖患者胰岛素的应用 对于有 2 型糖尿病需要胰岛素治疗的肥胖患者，建议加用以下至少一种药物：二甲双胍、普兰林肽、GLP-1 类似物来减轻由胰岛素引起的相关体重增加。这种患者的一线胰岛素为基础胰岛素，这比单独应用其他胰岛素或是用胰岛素联合磺酰脲类降糖药更好。指南认为胰岛素治疗策略是以基础胰岛素优于预混胰岛素或结合胰岛素为优先的实验。（⊕⊕⊕○）

通过 meta 分析及临床试验发现，胰岛素联合二甲双胍可以达到与单用胰岛素同样的降糖效果，却不会引起体重的增加。胰淀粉样多肽类物质也被 FDA 批准联合胰岛素治疗。普兰林肽可以联合甘精胰岛素和地特胰岛素预防体重增加。

2.3 有 2 型糖尿病合并高血压的肥胖患者 指南认为 ACEI、ARBs 及 Ca^{2+} 拮抗剂比 β 受体阻滞剂更适合作为有 2 型糖尿病合并高血压的肥胖患者。（⊕⊕⊕⊕）肥胖患者的血管紧张素过表达，ACEI 可以作为一线用药。 Ca^{2+} 拮抗剂可以降低血压，但与体重增加及血脂改变无关。ACEI、ARBs 与体重增加无关，但可以保护肾功能。选择性及非选择性 β 受体阻滞剂如卡维地洛、奈必洛尔与其他的非选择性 β 受体阻滞剂相比，可以舒张血管，但很少影响体重增加及血脂、血糖代谢。美托洛尔可以引起体重增加。

2.4 合并有抑郁症的肥胖患者 当抗抑郁症治疗明确时，指南推荐共享的决策制定程序给患者定量评估抗抑郁药的预期体重效应，以作出关于药物选择的一致性结论。其他的因素也要考虑到，包括治疗的预期时间长短等。（⊕⊕⊕○）帕罗西汀是抗抑郁药中最容易引起长期体重增加的药。阿米替林是三环类药物中最有效的诱导体重增加的药物。米氮平也与体重增加有关。三环类药物中去甲替林会导致体重增加，然而丙咪嗪确是中立的。抗抑郁药中氟西汀和舍曲林会减轻体重和维持体重。安非他酮选择性抑制多巴胺的摄取，是抗抑郁药中唯一可以持续降低体重的药物。

2.5 合并有精神疾病的肥胖患者 当临床明确时，指南建议用体重中立的抗精神病替代药，而不是用引起体重增加的药，并运用共享的决策制定程序给患者定量评估替代治疗的预期体重效应以作出关于药物选择的一致性结论。（⊕⊕⊕○）许多新的抗精神病药有较好的耐受性，但与旧药相比，会引起体重增加。而体重增加一开始就妨碍肥胖患者的依从性，对患者的健康有害。这些非典型的抗精神病药在组胺 H_1 受体，抗胆碱能及对 5-羟色胺的拮抗作用的不同效应使它们不同程度的增加体重。奥氮平、喹硫平、利培酮、奋乃静、齐拉西酮会增加体重。但相对来说，齐拉西酮增加体重的效果不是很明显。

2.6 合并有癫痫的肥胖患者 考虑到任何给予药物治疗的患者应用抗癫痫药有增加体重的可能性，建议用共享的决策制定程序给患者定量评估药物预期的体重效应以作出关于药物选择的一致性结论。（⊕⊕⊕○）非尔氨脂、托吡酯、唑尼沙胺等可以减轻体重。加巴喷丁、普瑞巴林、丙戊酸、氨己烯酸、卡马西平等可以增加体重。拉莫三嗪、左乙拉西坦、苯妥因钠等能保持体重中性。在临床实践中，定期测量患者的体重很重要，抗癫痫药必须基于每个患者的情况而言，不能为了减轻体重而忽视治疗作用。

2.7 有避孕需求的肥胖患者 对于 $\text{BMI} > 27 \text{ kg/m}^2$ 有合并症或者 $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ 要求避孕的患者，指南认为口服避孕药比注射药物好，因为注射避孕药会引起体重增加，而且必须事先告知使用者这一风险。（⊕○○○）证明单用孕激素避孕可以增加体重的证据是有限的。许多研究表明到 12 个月时平均体重增加 2kg。但需注意的是大多数实验是排除了肥胖人群，在正常体重的女性患者中进行的。

2.8 合并有 HIV 病毒感染的肥胖患者 指南建议监测患者在抗逆转录病毒治疗中的体重及腰围的变化。因为抗病毒治疗不可避免的会导致体重的增加、再分布及引起相关的心血管疾病。(⊕⊕⊕○) 抑制 HIV 病毒活动过程中, 会引起体重增加。

2.9 合并慢性炎症性疾病的肥胖患者 当住院患者可能有慢性炎症性疾病如风湿性关节炎时, 指南建议用非甾体抗炎药及改善病情的抗风湿药, 因为糖皮质激素通常会引起体重的增加。(⊕⊕⊕○) 如果情况允许的话, 肥胖及超重患者的慢性炎症治疗应尽量避免使用糖皮质激素。体重增加及其对合并症的影响应被看作为糖皮质激素治疗的副作用。这在风湿性疾病中是非常重要的。因为, 例如有骨关节炎的肥胖患者会导致更严重残疾、运动能力、步行能力及生活质量下降、

2.10 用抗组胺药减少中枢神经系统的活动(更少的镇静)来限制体重增加。(⊕⊕○○) 越有效的抗组胺药越易引起体重增加。最近的研究表明, H₁ 受体拮抗剂更易引起体重的增加。

3 标示外药物治疗慢性肥胖的应用

指南不建议仅仅为了追求体重的减轻而应用标示外治疗其他疾病的药物治疗肥胖患者。这种治疗的试验可以通过卫生保健提供者与体重管理专家处理一个消息灵通的病人而应用在研究背景中。这些药包括托吡酯、唑尼沙胺、二甲双胍、GLP-1 激动剂(艾塞那肽、利拉鲁肽)、抗抑郁药安非他酮以及治疗多动症药(哌甲酯、甲状腺素)。没有体重控制及内分泌学经验的内科医生不建议应用这些药。如果提供者建议患者选用非 FDA 认证的减轻体重的药, 需要告诉患者这种治疗方法的安全性及有效性未被评估和获得 FDA 认证。告知患者这种治疗方法的利弊, 解释选这种治疗方法的原因, 并记录在医疗文书中。在办公室以外的任何地方销售减肥药的活动应该尽量避免, 这种行为可能被认为是利益唆使。

肥胖的药物治疗是饮食、运动及行为干预治疗的辅助治疗。必要的时候可以考虑药物治疗, 不能本末倒置。美国内分泌协会关于肥胖的药物诊疗指南针对各种肥胖患者提出了具体的诊疗意见, 对于医生的临床实践有一定的指导意义。对肥胖相关的非酒精性脂肪肝患者的治疗, 具有一定的借鉴意义, 但仅供参考。因国家及种族的差异, 各种药物的效果可能有一定差距, 需要临床医生进一步去探索、研究。有些发病率低的疾病, 可能由于样本量的不足, 提出观点的论据不充分, 需要在临床工作中继续实践、探索。

【参考文献】

- [1] Caroline M Apovian, Louis J Aronne, Daniel H, et al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2015, 100(2):342-362.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-3415> PMID:25590212